

優先権主張
フランス国 1972年7月20日 第72 26 158号



特許願 (1)

昭和48年7月20日

(2000円) 特許庁長官 殿

1. 発明の名称

オルト-チモチン酸エステルのアミノエーテル誘導体の製法

2. 発明者

住所 フランス国 31300 ツールーゼ アブニュー ドウ
ラルダンヌ 71

氏名 アルベール ルネ カステーニユ

3. 特許出願人

住所 フランス国 31 ツールーゼ ルート デスバニユ 195

名称 セントレ デエチューデ プール ランダストリエ
ファーマセイト

代表者 アルベール ルネ カステーニユ

国籍 フランス国

4. 代理人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6
主婦の友ビル 電話(291)9721~3

氏名 (6271) 専

優 費
(ほか2名)

48-082360

(大木)



①9 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 49-43936

④3公開日 昭49.(1974) 4.25

②特願昭 48-f2380

②2出願日 昭48.(1973) 7.20

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

⑤2日本分類

621-443
7169 44
7138 44
6224 44
6224 44
6224 44
7371-44

16 C624
16 E431.1
16 E451.1
30 B0
30 B4
30 B5-2
30 C2

BEST AVAILABLE COPY

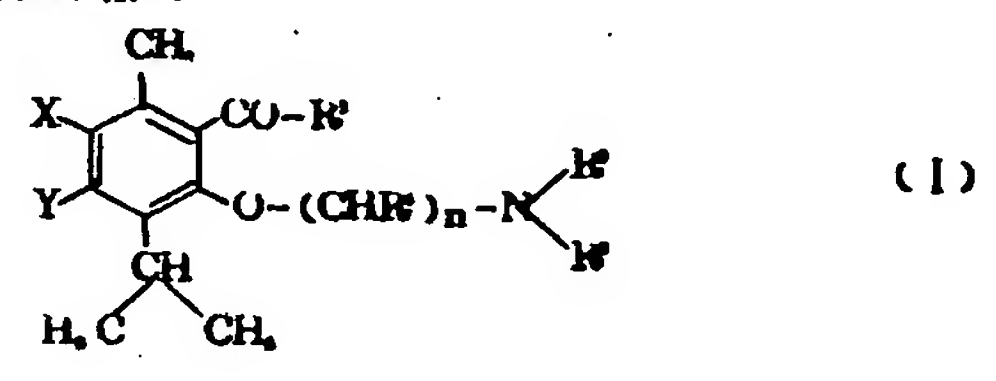
明 細 書

1. 発明の名称

オルト-チモチン酸エステルのアミノエーテル誘導体の製法

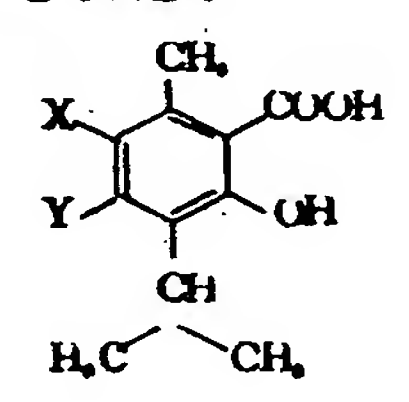
2. 特許請求の範囲

一般式 (I) :



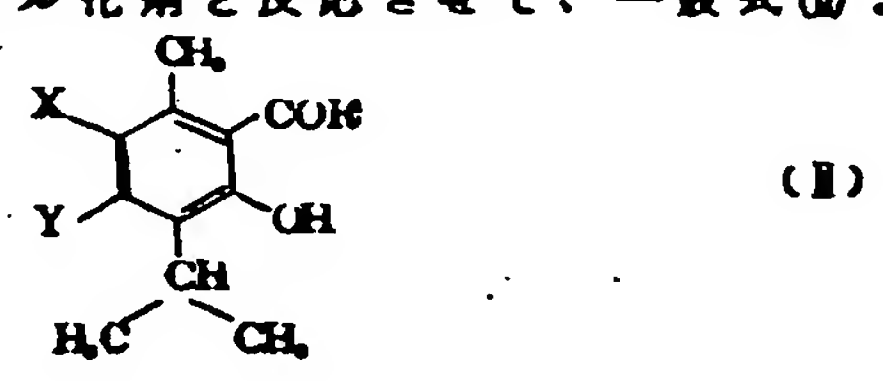
〔式中Rはアミノ基又は基OR（基中Rは1乃至4個の炭素原子を有する低級アルキル基である。）であり、R及びR'は同じか又は異なり、水素原子又は1乃至6個の炭素原子を有する低級アルキル基を有するか又は、これらが結合している炭素原子と共に複素環式環、場合によっては他の異種原子を含有する複素環式環を形成し、nは1乃至44の整数であり、Rは、各々の基-(CH2)n-ごとに別々に考えて、水素原子

又は1乃至6個の炭素原子を有する低級アルキル基を有し、X及びYは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基を有する〕のオルト-チモチン酸エステルのアミノエーテル誘導体及びその酸付加塩並びに第四級アンモニウム誘導体を製造するため、次式：

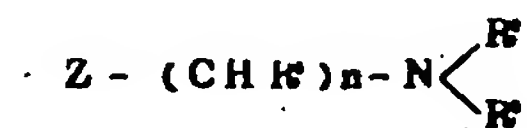


〔式中X及びYは前記の意味を有する。〕のオルト-チモチン酸を式：A(R)n

〔式中Rは前記の意味を有し、Aはアニオンであり、nは前記アニオンの原子価である。〕のエステル化剤と反応させて、一般式 (II) :



(式中X及びYは前記のものを表わし、Rは基ORを表わす)の誘導体を作り、必要に応じ基ORを基NH₂に変え、そしてその後一般式(II)の誘導体を次式:

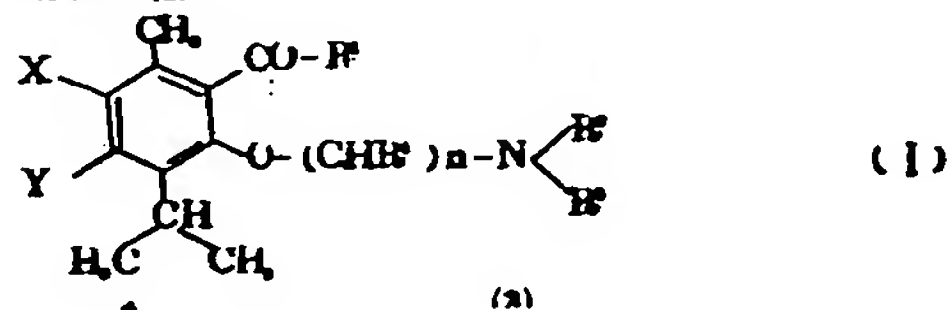


(式中R、R、R及びnは前記の意味を有し、Zはハロゲン原子である。)のハロゲン化アミノアルキルと反応させ、必要に応じ一般式(I)の生成誘導体を造塩することを特徴とするオルト-チモチン酸エステルのアミノエーテル誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

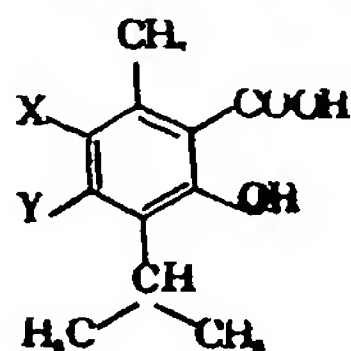
本発明は¹家畜に有用な医薬品であるオルト-チモチン酸誘導体²製造方法に関する。

本発明方法により製造された新規化合物は、一般式(I):



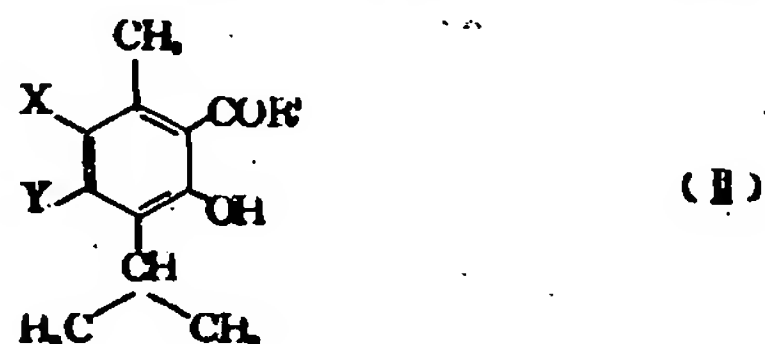
の塩である。

前記の誘導体の製造方法は、次式:



(式中X及びYは前記の意味を有する。)のオルト-チモチン酸を式: A(R)_a

(式中Rは前記の意味を有し、Aはアニオンであり、aは前記アニオンの原子価である。)のエステル化剤と反応させて、一般式(II):



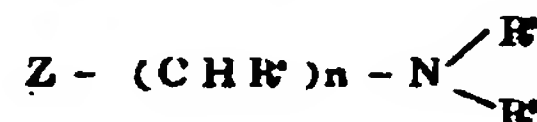
(式中Rは基ORであり、X及びYは前記の意味を有する。)の誘導体を得て作り、必要に応じ基ORを基NH₂に変え、そしてその後一般式

(式中Rはアミノ基(-NH₂)又はOR基(基中Rは1乃至4個の炭素原子を有する低級アルキル基である。)であり、R及びRは同じか又は異なり、水素原子又は1乃至6個の炭素原子を有する低級アルキル基を表わすか又は、これらが結合している窒素原子と一緒になつて複素環式環、場合によつては他の異種原子を含有する複素環式環を形成し、nは1乃至4の整数であり、Rは、各々の基-(CH₂R)-ごとに別に考えて、水素原子又は1乃至6個の炭素原子を有する低級アルキル基を表わし、X及びYは水素原子、ニトロ基(-NO₂)、アミノ基(-NH₂)又はハロゲン原子を表わす)化合物及びその酸付加塩並びに第四級アンモニウム誘導体である。

種々の記号Rは、nがより大きい場合には、同じである必要はないということは前記の定義により明らかである。

酸付加塩には、無機酸(塩酸、硫酸、リン酸)又は有機酸(醋酸、クエン酸、フマル酸等)と

(III) 誘導体を次式:



(式中R、R、R及びnは前記の意味を有し、Zはハロゲン原子である。)のハロゲン化アミノアルキルと反応させ、必要に応じ一般式(I)の生成誘導体を造塩することを特徴とする。

反応の第1段階では、X及び/又はYがハロゲン以外のもを表わす場合には、オルト-チモチン酸又はこの酸の3-及び/又は4-置換誘導体を使用する。前記の置換誘導体は、オルト-チモチン酸のニトロ化によつて容易に得られ、誘導したニトロ基は常用の方法によりアミノ基そしてその後ハロゲンに容易に変換できる。

X及び/又はYが水素原子以外のもを表わす一般式(I)の誘導体を得たいとき、変法としてオルト-チモチン酸(X=Y=H)をやはり第一段階に用い、そしてその後所望の置換基X及び/又はYを前記の反応順序で特にオルト-チモチン酸のエステル化後に導入する。

上記のエステル化は、アルキル硫酸を用いて有利に行なわれる。反応は、酸性炭酸ナトリウムの存在する沸騰アセトン中で有利に実施される。

生成エステルのアミド化（基ⅡのNH基への転換）はイー・マメリ（E. Mameli）のアンモニウムによるエステルのアミノリシス〔Gazz. Chim. Ital., 1922, 52, 184参照〕により行なう。

アミノアルキルハロゲンと生成誘導体Ⅳの反応は、アミノアルキルハロゲンと相当する酸ZHとの塩として用いることにより行なう。反応を、炭酸カリウムの存在する沸騰アセトン中に行なうのが有利である。

一般式(I)の生成化合物は、遊離塩基又は酸付加塩として、又は4級アンモニウム誘導体としても分離される。

次に本発明方法を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

参考例A及びBは、その後の実施例において

参考例B

エチル オルト-チモテートの合成法

このエステルは最初に、無水アセトン200ml中にオルト-チモチン酸4855g（0.25モル）、エチル硫酸4517g（0.28モル）及び酸性炭酸ナトリウム252gを混合することによりメチル同族体（参考例A）と同様に得る。

88～89℃/0.5mmHgで留出する留分を集める。収率：78%。

実施例1

エチル 2-(β-ジメチルアミノエトキシ)-3-イソプロピル-6-メチル-ベンゾエート

[化合物(I); R=OC₆H₄·(CH₂)_n-N(CH₃)₂=CH₂-CH₂-N(CH₃)₂]

機械的かきまぜ機及び塩化カルシウム管を上部に有する上昇冷却器を付けた二頸フラスコ中で無水アセトン300ml中のエチルオルト-チモテート3314g（0.15モル）、

原料として使用するエステルⅣの製造に関する。

参考例A

メチル-オルト-チモテートの合成法

機械的かきまぜ機、及び塩化カルシウム管を上部に有する上昇冷却器を有する二頸フラスコに、オルト-チモチン酸4855g（0.25モル）、メチル硫酸3528g（0.28モル）及び酸性炭酸ナトリウム252g（0.30モル）及び無水アセトン200mlを入れる。

上記の混合物を、連続してかきまぜながら、15時間沸騰させる。

冷却後、溶液を濾過し、そして残渣をアセトンで洗浄する。濾液及び洗液を真空中で乾燥する。残分をエーテルで溶かし、飽和酸性炭酸ナトリウム水溶液及び水で中性になるまで洗浄する。

その後エーテル層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発する。その後、生成した油状残分を真空中で蒸留し、そして88～89℃/0.5mmHgで留出する留分を集める。収率：78%。

Cl-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂・HCl 2881g（0.20モル）及

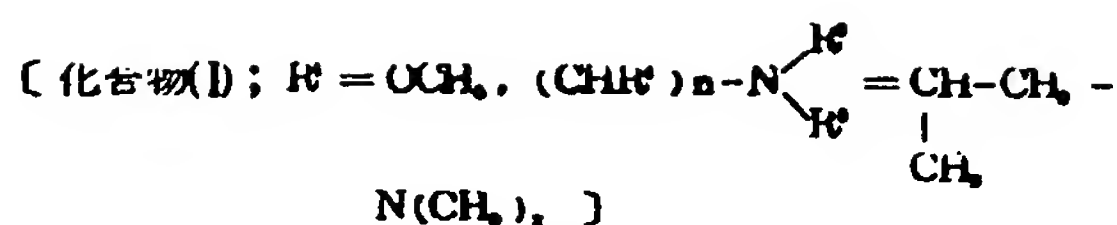
び無水炭酸カリウム6875gを混合する。

連続してかきまぜながら、60時間還流を続ける。冷却後、溶液を濾過し、残渣をアセトンで洗浄し、そしてアセトン洗液を蒸発乾固する。残分を1N HCl 100mlに溶かし、エーテルで洗浄し、そしてその後2N NaOHでアルカリ性にし、その後エーテルで抽出する。後者のエーテル層を塩化ナトリウムで十分に飽和させた水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてその後真空中で濃縮する。

生成した油を、真空中で蒸留し、そして118～122℃/0.10mmHgで留出する留分を集める。収率：65%。

実施例2

メチル 2-(α-メチル-β-ジメチルアミノエトキシ)-3-イソプロピル-6-メチル-ベンゾエート



前記の例と同じ条件下で、メチルオルト-チモテート 20.26g (0.0974モル)、2-クロロ-1-ジメチル-アミノ-プロパン塩酸塩 20.1g (0.127モル) 及び無水炭酸カリウム 59.4g (0.43モル) をアセトン 200 ml 中で混合する。

蒸留して、118~121℃/0.1mmHgで留出する留分を集める。収率：54%。

実施例3

a) メチル5-ニトロ-オルト-チモテート

滴下漏斗、冷却器及び磁気かきまぜ機を有する三頸フラスコ中で、氷酢酸 19 ml にメチルオルト-チモテート 5g (0.024モル) を溶かす。上記の混合物を、氷浴で外部から冷却する。氷酢酸 (19 ml) 中の硝酸 (2.7 ml; d = 1.38) の混合物を上記の混合物中に滴加し、そしてその後、反応混合物を室温で2時間放置

し、その後砕いた氷の中に注ぎ込む。

濾過し、水で洗浄し、乾燥し、そして石油エーテルから再結晶した後 70~72℃の融点 [コーフラーブロック (Koeffer block)] を有するメチル5-ニトロ-オルト-チモテート 4.4g (収率72%) を得る。

b) メチル2-(β-ジメチルアミノエトキシ)-3-イソプロピル-6-メチル-5-ニトロ-ベンゾエート

冷却器 (上部に塩化カルシウムトラップを有する) 及び磁気かきまぜ機を有する三頸フラスコに、メチル5-ニトロ-オルト-チモテート 20g (0.079モル)、無水炭酸カリウム 38.7g (0.28モル)、2-クロロ-1-N-ジメチルアミノ-エタン塩酸塩 14.3g (0.099モル) 及びアセトン 200 ml を添加する。混合物を36時間還流し、そしてその後、濾過し、沈殿をアセトンで洗浄し、そして母液を蒸発する。塩酸 100 ml を残分に添加し、そして不純物をエーテルで抽出する。

その後水層をアルカリ性にし、そしてエーテルで抽出する。エーテル抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸留すると、油 8.7g を得る。(収率：34%)。

油を塩酸塩に変え、酢酸エチルとエタノールとの混合物から再結晶する。

一般式(I)の他の誘導体を製造する。以下の表は、得られた主な誘導体の特性を示す。

誘導体 No.	$(CH_2CH_2)_n - N \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}$	R	X	Y	沸点℃ 0.1mmHg	収率 %	塩酸塩; 融点, °C
1	$CH_3-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H	11.9°	47.7	塩酸塩 165°~168°
2	$CH_3-CH_2-N(CH_3)_2$	OC_2H_5	H	H	11.8° 12.2°	48	塩酸塩 179°~180°
3	$CH_3-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H	13.5° 13.4°	45	塩酸塩 106°~108°
4	$CH_3-CH_2-N(CH_3)_2$	OC_2H_5	H	H	12.0° 12.2°	56	塩酸塩 118°
5	$CH_3-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Cyclohexyl}$	OCH_3	H	H		24	塩酸塩 179°~180°
6	$CH_3-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Piperidine}$	OCH_3	H	H		58	塩酸塩 122°~126°
7	$CH_3-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Morpholine}$	OC_2H_5	H	H		53	塩酸塩 166°~168°
8	$CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H	11.8° 12.1°	34	塩酸塩 99°~105°

9	$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OC_2H_5	H	H	H	塩酸塩 134°~138°	36
10	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	H	H	H	塩酸塩 111°~113°	67
11	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	NO_2	H	H	塩酸塩 208°	34
12	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	NH_2	H	H	H	塩酸塩 148° 150°	59

ウイスターラット (Wister rat) に1回投与量100mg/kgで経口投与すると、本発明の化合物は、利尿の著しい増加を誘発する。この作用は、特に誘導体1、2及び8の場合に顕著である。

b) 呼吸興奮作用

誘導体1、3及び10の呼吸回復効果は、この試験から明らかである。ウサギに1回の投与量30mg/kgで静脈注射すると、ウサギは、呼吸運動の回数において、著しい持続性増加を示した。

c) 脳及び末梢の血管拡張作用

実験はウサギで行なった。本発明の誘導体を1回投与量10mg/kgの静脈注射で、ゆつくりと注入した。レオグラフィーの研究によると、振幅記録の増大を示す。これは、血流量の増大及び脳及び末梢血管拡張に相当する。上記の作用は、誘導体3、4、6、8及び12の場合に明らかであった。

d) 抗不整脈作用

以下に示した毒物学的及び薬物学的試験の結果は、本発明方法により得た誘導体の有用な作用、特に利尿作用、呼吸興奮作用、脳及び末梢の血管拡張作用、抗不整脈及び抗けいれん作用を示す。

I 毒物学的試験

本発明の誘導体の低毒性及び良好な許容性は、この試験から得たデータにより明らかである。

マウスにおけるミラー及びタインター

(Miller & Tainter)法により測定し、静脈注射による体重1g当りのLD50/24時間は、誘導体1については39mg、誘導体2については38mg、誘導体3については32mg、誘導体4については30mg、誘導体6については78mg、誘導体8については38mg及び誘導体10については35mgである。

経口投与では、LD50/24時は全誘導体の300mg以上である。

II 薬物学的試験

a) 利尿作用

ウサギに1回投与量5mg/kgの静脈注射で、本発明の誘導体2及び3を、ゆつくりと注入すると、塩化バリウムで誘発した不整脈に対して試験動物は完全に保護されていた。

e) 抗けいれん作用

本試験は、摘出器管で行なつたが、痙攣誘発剤(塩化バリウム、アセチルコリン又はヒスタミン)の作用を受けたモルモットの回腸又はラットの十二指腸へ本発明の誘導体2及び3を作用させると、痙攣の十分な減少を生じることが判る。

この試験の結果は、本発明により製造された誘導体は利尿作用、呼吸興奮作用、脳及び末梢の血管拡張作用、抗不整脈及び抗けいれん作用を示す。従つて、^{人用}家畜用医薬品に用いるに有用な治療の有効成分となることを示している。上記の医薬品は注射用溶液又は座剤の形状で、治療に有益に処方される。錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ及びドロップのような経口投薬用としても処方される。各々の単位は、

10%乃至200%の有効成分を有益に含有し、
そして1日当りの投薬量判定規準は、投薬の方法
及び病状の激しさにより10%から1000%
まで変化する。

本発明により製造した誘導体を、治療目的で
有効に投薬することができる。

実質的な水分減少への誘導、生命調節中枢で
ある呼吸機能の刺激、心筋の律動の調節及び心
筋の刺激の正常化、脳及び末梢の酸素飽和の改
良及び血流量の増大により、上記の誘導体は、
心臓血管の治療用に選択的に投薬される。

上記誘導体の抗けいれん作用を考慮すると、
さらにそれらは、平滑筋繊維のけいれんを排除し、
泌尿生殖器、腸又は胆のうの痛みを緩和する。

特許出願人

セントレ・デエテューデ プール
ランダストリエ フアーマセティク

代理人

弁理士 専 優 美 ほか2名

5. 添附書類の目録

- | | |
|----------------|-------|
| (1) 明 細 書 | 1 通 |
| (2) 委任状及び訳文 | 各 1 通 |
| (3) 優先権証明書及び抄訳 | 各 1 通 |
| (4) 願 書 副 本 | 1 通 |

6. 前記以外の代理人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6
主婦の友ビル

氏名 (6861) 専 経 夫

氏名 (7634) 吉 田 邦 子

